

NOVEL NUCLEOSIDES HAVING BICYCLIC SUGAR MOIETY

Publication number: JP2002516256T

Publication date: 2002-06-04

Inventor:

Applicant:

Classification:






- International: A61P31/00; C07G3/00; C07H19/04; C07H19/06;
C07H19/10; C07H19/16; C07H19/20; C07H21/00;
A61K31/70; A61K31/7088; A61K31/712; A61P31/00;
C07G3/00; C07H19/00; C07H21/00; (IPC1-7):
C07H19/06; C07G3/00; C07H19/10; C07H19/16;
C07H19/20; C07H21/00

- European: C07H19/04; C07H19/06E

Application number: JP20000550331T 19990524

Priority number(s): US19980086719P 19980526; WO1999US11442
19990524

Also published as:

 WO9960855 (A1)
 EP1082012 (A1)
 SI20474 (A)
 EP1082012 (A0)
 CA2333380 (A1)

more >>

Report a data error here

Abstract not available for JP2002516256T

Abstract of corresponding document: **WO9960855**

Conformationally restricted 2',4'-bridged nucleoside analogues are described herein. The compounds can be prepared by cyclization at C2' and C4' of nucleosides through a linker or linking molecule. These novel nucleosides have a desired, locked sugar pucker and are potentially useful as pharmaceutical ingredients. Oligonucleotides composed of these novel nucleosides are useful for oligonucleotide therapeutic and diagnostic compounds.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-516256

(P2002-516256A)

(43) 公表日 平成14年6月4日 (2002. 6. 4)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
C 0 7 H 19/06		C 0 7 H 19/06	
C 0 7 G 3/00		C 0 7 G 3/00	
C 0 7 H 19/10		C 0 7 H 19/10	
19/16		19/16	
19/20		19/20	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 48 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2000-550331(P2000-550331)	(71) 出願人	アイ・シー・エヌ・フアーマシユーティカルズ・インコーポレイテッド
(86) (22) 出願日	平成11年5月24日 (1999. 5. 24)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・92626、
(85) 翻訳文提出日	平成12年11月24日 (2000. 11. 24)		コスタ・メサ、ハイランド・アベニュー・
(86) 国際出願番号	P C T / U S 9 9 / 1 1 4 4 2		3300
(87) 国際公開番号	W O 9 9 / 6 0 8 5 5	(72) 発明者	ワン, コワンイー
(87) 国際公開日	平成11年12月2日 (1999. 12. 2)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・92626、
(31) 優先権主張番号	6 0 / 0 8 6 , 7 1 9		コスタ・メサ、ハイランド・アベニュー・
(32) 優先日	平成10年5月26日 (1998. 5. 26)		3300、アイ・シー・エヌ・フアーマシユーティカルズ・インコーポレイテッド
(33) 優先権主張国	米国 (U S)	(74) 代理人	弁理士 川口 義雄 (外2名)
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 二環式糖成分を有する新規ヌクレオシド

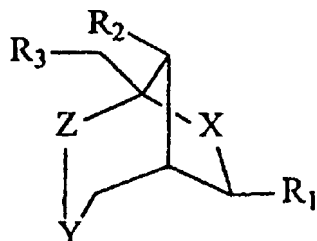
(57) 【要約】

構造的に限定された2', 4'-架橋ヌクレオシドアナログを開示する。該化合物は、リンカーまたは結合分子によってヌクレオシドのC2' およびC4' において環化することによって製造することができる。これらの新規ヌクレオシドは、所望の、固定された糖バッカーを有し、医薬成分としてかなり有効である。これらの新規ヌクレオシドを含んで成るオリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチド治療または診断の化合物に有効である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式：

【化1】



【式中：

X、Y、およびZは、独立に、O、S、CH₂、NR、C=O、C=CH₂から成る群から選択されるか、あるいは存在せず、Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシルから成る群から選択され；

R₁は、アデニン、シトシン、グアニン、ヒポキサンチン、ウラシル、チミン、複素環、H、OCH₃、OAc、ハロゲン、スルホネートから成る群から選択され；

R₂、R₃は、独立に、H、OH、DMTO、TBDMSO、BnO、THPO、AcO、BzO、OP(NiPr₂)O(CH₂)₂CN、OPO₃H、ジホスフェート、トリホスフェートから成る群から選択され；R₂およびR₃が一緒になって、PhCHO₂、TIPDSO₂、またはDTBSO₂を形成することができる]

で示される化合物。

【請求項2】 Xが酸素であり、YがO、S、NH、またはメチレンであり、Zがメチレンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 請求項1に記載の少なくとも1種類のモノマーを含んで成るオリゴヌクレオチド。

【請求項4】 請求項2に記載の少なくとも1種類のモノマーを含んで成るオリゴヌクレオチド。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明の分野は、ヌクレオシドおよびオリゴヌクレオチドアナログ、ならびにその製造法に関する。

【0002】

(背景技術)

ヌクレオシドおよびヌクレオチドアナログは、種々のウイルスおよび癌に対する医薬成分として長期にわたって使用されてきた。現在、多くのヌクレオシドおよびヌクレオチドアナログについていくつかの疾患に関して臨床試験が行われている。

【0003】

細胞において、ヌクレオシドおよびヌクレオチドは、リン酸化され、またはさらにリン酸化されて、対応するヌクレオシド三リン酸になる。ヌクレオシド三リン酸は、DNAまたはRNAポリメラーゼの阻害剤として作用する。ヌクレオシド三リン酸をDNAまたはRNAに組み込んで、DNAまたはRNAの延長を阻止することができる。

【0004】

活性ヌクレオシドアナログは一般に、標的細胞中で容易にリン酸化される。対応するヌクレオシド三リン酸は、ポリメラーゼの触媒部位に高親和性を有し、ポリメラーゼの基質として天然ヌクレオシド三リン酸と競合する。

【0005】

ある種のヌクレオシドアナログは、ヌクレオシドまたは一リン酸レベルで作用する。有望なヌクレオシドアナログの1つの群は、構造的に固定されている糖成分 (conformationally locked sugar moieties) を有するヌクレオシドである。構造的に固定されているある種の炭素環式ヌクレオシドアナログが、HCMV、HSV、およびEBVに有効な活性を示すことが報告されている (Siddiquiら、Nucleosides Nucleotides 1996, 15, 235-250; Marquez

ら、J. Med. Chem. 1996, 39, 3739-3747)。
。構造的に固定されている炭素環式AZT 5'-三リン酸が、HIV逆転写酵素の等しい効力の阻害剤であることが報告されている (Marquezら、J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 2780-2789)。
。活性が見い出されず報告もされていないが、二環式糖成分を有する他のヌクレオシドも製造されている (Chaoら、Tetrahedron 1997, 53, 1957-1970; Okabeら、Tetrahedron Lett. 1989, 30, 2203-2206, Hongら、Tetrahedron Lett. 1998, 39, 225-228)。

【0006】

好ましい、構造的に固定されているヌクレオシドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドに明確な影響を与えると予測される。オリゴヌクレオチドは、有効なアンチセンス療法として、認識されており、20年間にわたって研究されている。オリゴヌクレオチドは、相補的DNAまたはRNAと二重または三重らせんを形成することができ、ウイルスおよび癌ゲノムにおける特異配列を標的とする能力を有する。目的とするDNAまたはRNA標的へのオリゴヌクレオチドの特異的結合は、DNAまたはRNAに関係する作用、例えば、複製、転写、および翻訳を不活性化する。従って、ウイルス周期、または癌進行 (cancerous process) を阻止することができ、一方正常細胞周期は影響を受けない。

【0007】

天然オリゴヌクレオチドは、細胞および細胞外ヌクレアーゼに感受性であるが故に、オリゴヌクレオチドの修飾、特に、ヌクレアーゼ耐性および結合親和性を向上させることを目的とする修飾の研究に多くの努力がなされている。ある種の二環式ヌクレオシドを含有するオリゴヌクレオチドは、向上したヌクレアーゼに対する安定性を有することが報告されている (Leumannら、Bioorg. Med. Chem. Letts. 1995, 5, 1231-4; Altmannら、Tetrahedron Lett. 1994, 35, 2331-2334, 7625-7628)。最近、固定された3'-エンド糖パッカー (3'-endo sugar pucker) を有する2'-O

、4'-C-メチレンリボヌクレオシドが合成され、オリゴヌクレオチドに組み込まれた。ハイブリッド形成の研究は、構造的に固定されたヌクレオシドが、修飾オリゴヌクレオチドの相補的RNAおよびDNAへのハイブリダイゼーションを有意に増加させることを示している (Obikaら、Tetrahedron Lett. 1997, 38, 8735-8738; Koshkinら、Tetrahedron 1998, 54, 3607-3630)。

【0008】

現在、二環式糖成分を有する、構造的に固定された新規ヌクレオシドが必要とされている。これらの新規ヌクレオシドは、抗ウイルス、抗癌、およびその他の治療に有効である。さらに、これらの新規修飾ヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチドは、細胞ヌクレアーゼに対する所望の安定性、および核酸標的への高い結合親和性を有する。従って、これらのオリゴヌクレオチドは、治療および診断に潜在的に有効である。

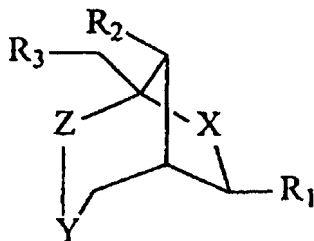
【0009】

(発明の開示)

一般的な幾何学形を有する構造的に固定された二環式糖ヌクレオシド、および構造的に固定された二環式ヌクレオシドの製造法を記載する。下記式：

【0010】

【化2】



[式中:]

X、Y、およびZは、独立に、O、S、CH₂、NR、C=O、C=CH₂から成る群から選択されるか、あるいは存在せず、Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシルから成る群から選択され；

R_1 は、アデニン、シトシン、グアニン、ヒポキサンチン、ウラシル、チミン、複素環、H、 OCH_3 、 OAc 、ハロゲン、スルホネートから成る群から選択され；

R_2 、 R_3 は、独立に、H、OH、DMTO、TBDMSO、 BnO 、THPO、 AcO 、 BzO 、 $OP(NiPr_2)O(CH_2)_2CN$ 、 OPO_3H 、 PO_3H 、ジホスフェート、トリホスフェートから成る群から選択され； R_2 および R_3 が一緒になって、 $PhCHO_2$ 、 $TIPDSO_2$ 、または $DTBSO_2$ を形成することができる]

で示される、二環式糖成分を有するヌクレオシドおよびオリゴヌクレオチドを提供する。

【0011】

本明細書に記載される新規ヌクレオシドは、抗ウイルス、抗癌、およびその他の治療に有効であると考えられる。これらの修飾ヌクレオシドを含んで成るオリゴヌクレオチドは、所望される生理学的安定性および結合親和性を有する故に、治療および診断に有効である。

【0012】

詳細な説明

3'-エンド糖パッカーを有する構造的に固定されたヌクレオシド、およびその製造法を提供する。これまでに報告されている二環式ヌクレオシドアナログを製造する方法を、本明細書に開示される新規ヌクレオシドアナログに適用することはできない。開示されるアナログは、ヌクレオシドアナログのリボースのC 2'位とC 4'位との結合から得られた。

【0013】

本明細書において使用される略語「Ac」はアセチルを意味し；略語「Bn」はベンジルを意味し；略語「Bz」はベンゾイルを意味し；略語「DMT」はジメトキシトリチルを意味し；略語「THP」はテトラヒドロピラニルを意味し；略語「TBDMS」はt-ブチルジメチルシリルを意味し；略語「TIPDS」はテトライソプロピルジシリル；および略語「DTBS」はジ(t-ブチル)シリルを意味する。

【0014】

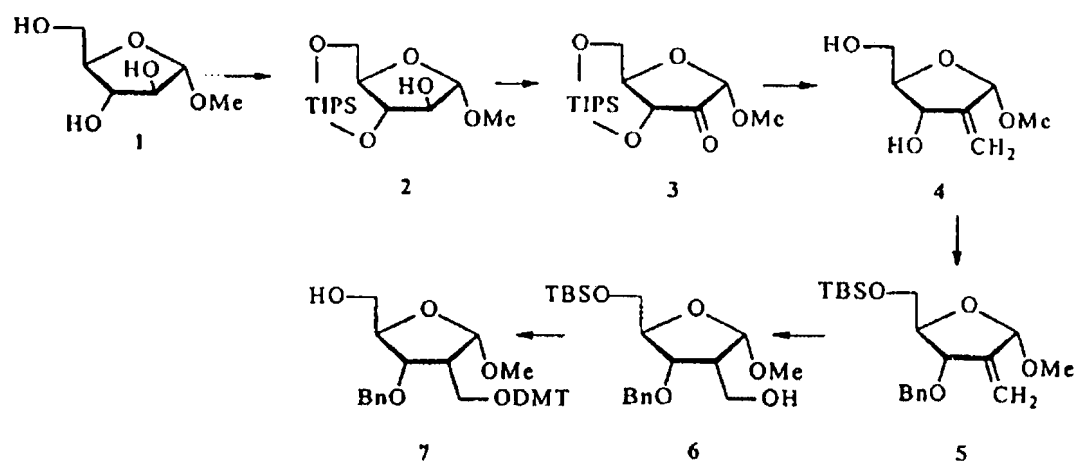
2, 4-架橋リボフラノース誘導体の合成

公表されている方法 (Tejimaら、J. Org. Chem. 1963, 28, 2999-3003) によって製造される1- α -メチルアラビノース1を、O3およびO5において1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサニル (TIPS) で保護して2を得、DMSO/DCC/TFAで処理してケトン3に変換した。次に、Wittig反応を行い、TIPSを除去して、アルケン4を非常に高い収量で得た。化合物4を、O5においてt-ブチルジメチルシリル (TBS) で保護し、O3においてベンジル (Bn) で保護して5を得た。5を9-BBNでヒドロボレート化 (Hydroboration) して、専ら2-デオキシ-2-ヒドロキシメチル誘導体6を高収量で得た。2-デオキシ-2-ヒドロキシメチル誘導体6を、4, 4'-O-ジメトキシトリチル (DMT) クロリドでトリチル化し、TBSをテトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) で除去して、7を得た。

【0015】

【化3】

スキーム1



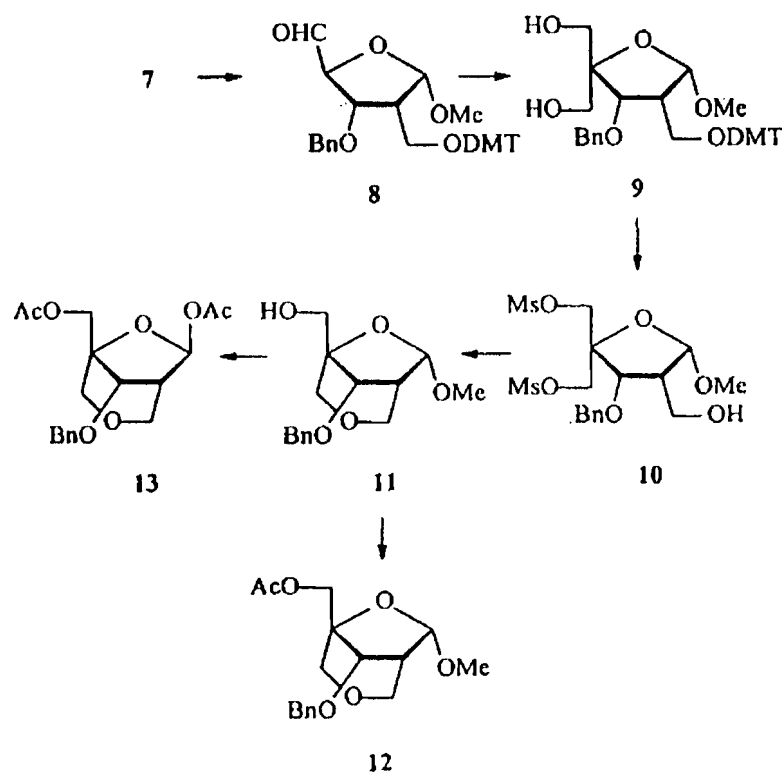
化合物7を酸化して、アルデヒド8を得、ホルムアルデヒドおよび水酸化ナトリウムで処理して、4-ヒドロキシメチル誘導体9を高収量で得た。9をメシル化し、次に、DMTを除去して10を得た。THF中NaHで環化し、次に、メ

シルを除去して二環式糖 11 を得た。化合物 11 を、DMA P の存在において無水酢酸で処理して 12 を得、一方、硫酸の存在において無水酢酸／酢酸で処理して 13 を得、それにおいて、C 1 におけるアセトキシは、11 のメトキシと比較した場合に逆配置 ($1-\beta$) を有する。

【0016】

【化4】

スキーム2

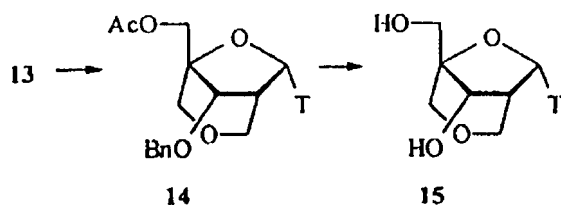


2', 4'-架橋ピシクロヌクレオシドの合成

2', 4'-架橋糖成分を有するピシクロヌクレオシドを、下記に示すように、シリル化ヌクレオシド塩基と二環式糖との縮合から合成した。13とビス(トリメチルシリル)チミンとの縮合によって、生成物 14、 α -アノマーを、高収量で得た。14をBC1₃で処理し、アセチルおよびベンジルを同時に除去して、二環式 α -チミジン 15 を得た。

【0017】

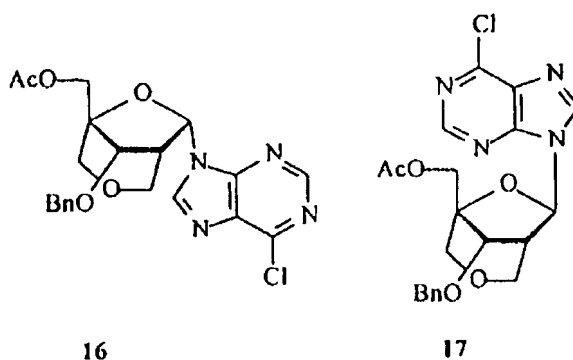
【化5】



13と6-クロロ-9-トリメチルシリルプリンとを縮合して、クロマトグラフィーによって分離しうる α -および β -プリンヌクレオシド、16および17(α : β の比率、1:1~2:3)の混合物を得た。

【0018】

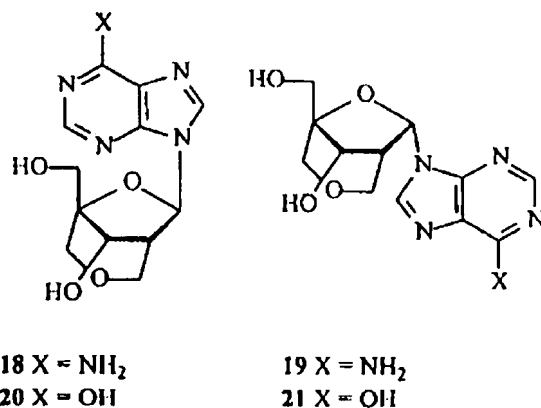
【化6】



17および16をメタノール中アンモニアで処理し、次に、加水分解して、それぞれアデノシンアナログ18および19を得た。糖成分の増加した立体障害の故に、加水分解は、多量の触媒物質および長い反応時間を必要とした。17および16を、ナトリウムメトキシドの存在においてメルカプトエタノールで処理し、次に加水分解して、それぞれイノシンアナログ20および21を得る。

【0019】

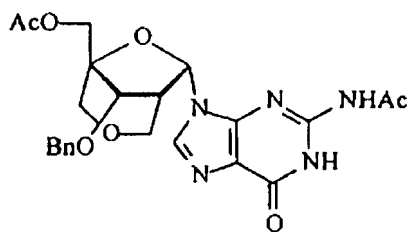
【化7】



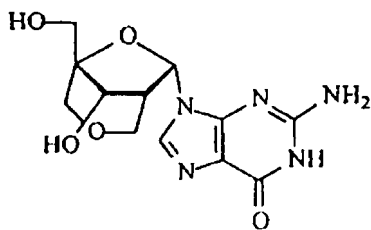
13とシリル化N²-アセチルグアニンとを縮合させて、 α -グアノシン誘導体22を主生成物（30%）として得、少量の β -異性体およびN⁷-結合生成物を得る。 α -グアノシン誘導体をメタノール中アンモニアで処理、次に水添分解して、二環式 α -グアノシン23を得た。

【0020】

【化8】



22



23

前記のように、縮合反応は、 β -アノマーは選択せず、 α -ヌクレオシドのみ、または α -および β -ヌクレオシドの混合物を生成した。 β -ヌクレオシドの

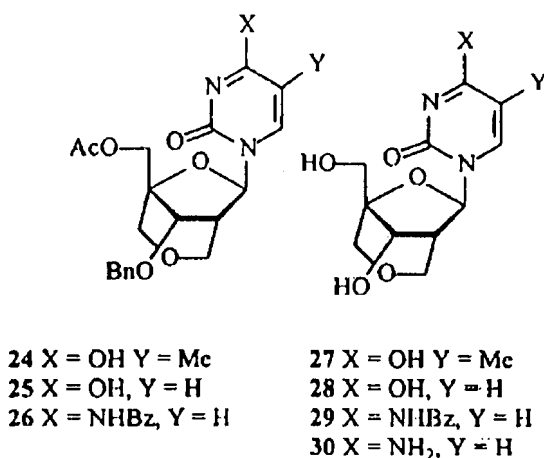
比率を増加させるために、種々の縮合条件を試験した。温度は、 α -および β -アノマーの比率にほとんど影響を与えなかった。しかし、カップリング試薬、および糖のC1における官能基は、 α -および β -ヌクレオシドの比率に有意な影響を与えた。

【0021】

錫(IV)クロリドの存在における、12とビス-またはトリ(トリメチルシリル)ピリミジンとの縮合は、 β -ヌクレオシドを主生成物として高収量で生成した。従って、12とシリル化チミンとの反応は、チミジン誘導体24を、 β ： α の比率約4：1で生成した。12とシリル化ウラシルおよびN⁴-ベンゾイルシトシンとの縮合は、それぞれ、対応するヌクレオシド25および26を、両反応において β ： α の比率約9：1で生成した。24～26を三塩化硼素で処理して、それぞれピリミジンビシクロヌクレオシド27～29を得た。シチジン誘導体の場合は、29のベンゾイル基を、アンモニアで処理することによって除去して30を得た。30を生成する代替経路(示さず)は、28から出発し、O3'およびO5'においてアセチル化し、次にトリアゾールと反応させ、次にアンモニアで処理した。このようにして、30を中収量で得た。

【0022】

【化9】

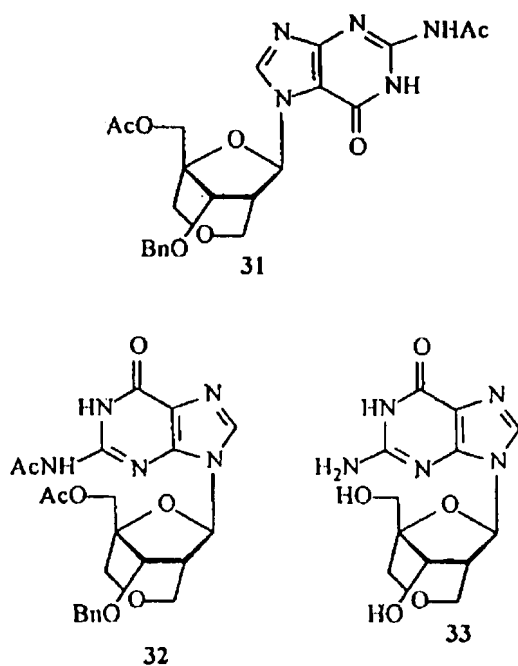


錫(IV)クロリドをカップリング剤として使用する、12とシリル化プリンとの縮合も試験した。ピリミジンとの反応と異なり、シリル化6-クロロプリン

と12との縮合は、 α -および β -ヌクレオシド16および17だけでなく、 N^7 -カップリング生成物（示さず）も生成した。同様に、シリル化 N^2 -アセチルグアニンと12との縮合は、3種類の生成物、 N^7 -結合 β -ヌクレオシド31（42%）、目的とする β -ヌクレオシド32（10%）、および α -ヌクレオシド22（6%）の混合物を生成した。しかし、トリメチルシリルトリフレートの存在下においてシリル化 N^2 -アセチルグアニンを使用して加熱した場合に、 N^7 -結合生成物31が部分的に N^9 -結合、 α -および β -ビスクロヌクレオシド22（約22%）および32（約25%）に変換された。分離した32を22と同様に処理して、二環式 β -グアノシン33を得た。

【0023】

【化10】



二環式糖とシリル化ヌクレオシド塩基との縮合から生成される2,6-ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタン誘導体11およびビスクロヌクレオシドの立体化学配置は、NOEプロトンNMRによって行うことができる。スティックボールモデル（stick-ball model）によって示されるように、硬質ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタン環系が、 α -ビスクロヌクレオシ

ドのC 1' およびC 2' におけるプロトン (H 1' およびH 2') をほぼ平行にし、一方、 β -ビシクロヌクレオシドにおけるH 1' およびH 2' は反対側に向かう。例えば、配置最適化 (g e o m e t r y o p t i m i z a t i o n) 後の二環式 α -チミジン15のH 1' -C 1' -C 2' -H 2' のねじれ角 (t o r s i o n a n g l e) は37°であり、これに一致して、プロトンNMRにおける3.9 Hzの結合定数 (c o u p l i n g c o n s t a n t) が観察された。配置最適化後の二環式 β -チミジン27におけるH 1' -C 1' -C 2' -H 2' のねじれ角は96°であり、予期されたように、H 1' とH 2' との結合は観察されなかった。実際に、測定された全ての β -ビシクロヌクレオシドにおけるC 1' におけるプロトンは単一ピークである。これに対して、測定された全ての α -ビシクロヌクレオシドにおいて、C 1' におけるプロトンは、約4.0 Hzの結合定数を有するダブレット (a d o u b l e t) である。

【0024】

ビシクロヌクレオシドの立体化学配置を、二環式チミジン15および27のX線結晶構造によってさらに確認した。両化合物におけるジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン糖成分のリボース環は、一般的なC 3' -エンド糖パッカーであり、一方、糖成分における6員環は、椅子型 (c h a i r f o r m) である。両化合物におけるチミン塩基は、逆配向 (a n t i o r i e n t a t i o n) を有する。

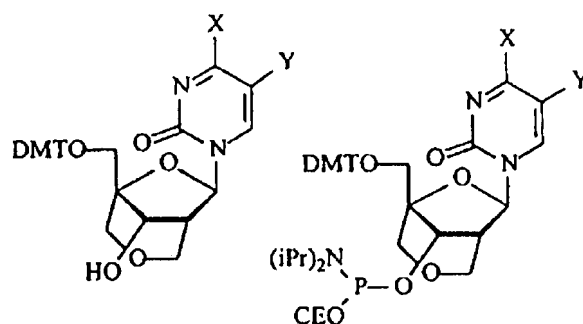
【0025】

2, 4-架橋ビシクロヌクレオシドのホスホラミジンの合成

二環式 β -チミジン27、二環式 β -N⁴-ベンゾイルシチジン29、および二環式 β -N⁴-アセチルシチジン29をそれぞれ、DMTで保護し、次に、対応するホスホラミジンに変換した。立体障害の故に、長い反応時間を必要とした。

【0026】

【化11】



34 X = OH, Y = Me
 35 X = NHAc, Y = H
 36 X = NHBz, Y = H

37 X = OH, Y = Me
 38 X = NHAc, Y = H
 39 X = NHBz, Y = H

実施例

前記化合物の製造に使用される合成法を、他の請求される化合物の合成にも使用することができる。本発明は、限定されないが、下記実施例によって製造される化合物を包含する。実施例において、化合物名の後ろの括弧内の数字は、詳細な説明における構造の数字に対応する。

【0027】

実施例 1

1- α -メチル-3, 5-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピル-1, 3-ジシロキサンジール)-D-リボフラノース (2) の製造

α -メチルアラビノースを、公表されている手順 (Tejima, S.; Fletcher, Jr. H. G. J. Org. Chem. 1963, 28, 2999-3003) によって製造し、シリカでのクロマトグラフィーによって、その β -アノマー (少量生成物) から分離した。0℃における無水ピリジン (200 mL) 中の α -メチルアラビノース (19.27 g、119.9 ミリモル) の攪拌した溶液に、1, 3-ジクロロ-1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン (38.4 mL、119.9 ミリモル) を加えた。得られる溶液を 0℃において 1 時間、次に、室温において 1.5 時間攪拌した。その溶液を 0℃に冷却し、水 (20 mL) を加えた。その混合物を 10 分間攪拌し、EtOAc で希釈した。水性相を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮乾固した。ヘキサン中 15% EtOAc を使用し

てシリカでのクロマトグラフィーによって、標記化合物（42.7 g）（88%）を無色シロップとして得た。

【0028】

実施例 2

2-C, 2-O-ジデヒドロ- α -メチル-3, 5-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピル-1, 3-ジシロキサンジイル)-D-リボフラノース (3) の製造

アルゴン雰囲気中、0℃における、無水DMSO（250 mL）およびエーテル（100 mL）中の1- α -メチル-3, 5-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピル-1, 3-ジシロキサンジイル)-D-リボフラノース（42.6 g、104.9ミリモル）およびDCC（43.4 g、209.8ミリモル）の溶液に、DMSO（30 mL）中のトリフルオロ酢酸（4.04 mL、52.5ミリモル）およびピリジン（8.44 mL、105ミリモル）の溶液を加えた。得られる反応混合物を室温に温め、5時間攪拌し、次に、0℃に冷却した。メタノール（60 mL）中の蓚酸（21.3 g、236ミリモル）を加え、次に水（30 mL）を加えた。得られる混合物を室温で1時間攪拌し、沈殿物を濾過し、ヘキサンで十分に洗浄した。濾液をヘキサンでさらに希釈し、水で5回洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮乾固した。塩化メチレン/ヘキサン（1：2）中2% MeOHを使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物37.6 g（89%）を無色シロップとして得た。

【0029】

【数1】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00-1.12 (m, 28H, TIPDS), 3.47 (s, 3H, OCH₃), 4.05-4.19 (m, 3H, H4, H5a, H5b), 4.51 (dd, J = 9.3 Hz, 1.5 Hz, 1H, H3), 4.89 (t, J = 1.5 Hz, 1H, H1).

【0030】

実施例 3

2-デオキシ-2-メチレン-1- α -メチル-3, 5-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピル-1, 3-ジシロキサンジイル)-D-リボフラノースの製造

無水エーテル (1380 mL) 中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (21.5 g、60.1ミリモル) の攪拌した溶液に、無水ベンゼン (50 mL) 中のナトリウム *t*-ペントキシド (5.97 g、54.0ミリモル) の溶液を加えた。得られる淡黄色混合物を室温で6時間攪拌し、 -10°C に冷却し、次に、エーテル (35 mL) 中の2-C, 2-O-ジデヒドロ- α -メチル-3, 5-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピル-1, 3-ジシロキサンジイル)-D-リボフラノース (12.1 g、30.1ミリモル) の溶液を加えた。その反応混合物を -10°C で1時間攪拌し、ブラインで2回洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮した。ヘキサン中5% EtOAc を使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 11.0 g (91%) を無色シロップとして得た。

【0031】

【数2】

$^1\text{H NMR}$

(CDCl_3) δ 1.00-1.12 (m, 28H, TIPDS), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (dt, $J=9.0\text{ Hz}$, 3.0 Hz, 1H, H4), 4.02, 4.03 (2s, 2H, H5), 4.62 (dt, $J=9.0\text{ Hz}$, 2.7 Hz, 1H, H3), 5.27 (m, 1H, H1), 5.32-5.36 (m, 2H, H2').

【0032】

実施例 4

2-デオキシ-2-メチレン-1- α -メチル-D-リボフラノース (4) の製造

THF (200 mL) 中の2-デオキシ-2-メチレン-1- α -メチル-3, 5-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピル-1, 3-ジシロキサンジイル)-D-リボフラノース (35.0 g、87.1ミリモル) の攪拌した溶液に、THF (180 mL) 中の1.0M TBAFを加えた。得られる溶液を室温で1時間置いた。THFを蒸発させ、残渣を、塩化メチレン中10% EtOH を使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 14.6 g (88%) をシロップとして得た。

【0033】

実施例 5

3-O-ベンジル-5-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-2-デオキシ-2-メチレン-1- α -メチル-D-リボフラノース (5) の製造

無水ピリジン (130 mL) 中の2-デオキシ-2-メチレン-1- α -メチル-D-リボフラノース (13.7 g、85.5ミリモル) およびTBDMSCl (13.5 g、89.6ミリモル) の溶液を、室温で15時間置いた。0℃に冷却し、水 (2 mL) を加えた後、得られる混合物を室温で1時間攪拌し、半分の容量に濃縮し、EtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮乾固した。十分に乾燥させた組成物をTHF (70 mL) に溶解し、0℃におけるTHF (350 mL) 中のNaH (鉱油中60%、5.6 g、140ミリモル) の攪拌した混合物に加えた。室温で40分間攪拌した後、臭化ベンジル (10.75 mL、90.5ミリモル) を加えた。その反応混合物を4時間攪拌し、0℃に冷却し、水 (2 mL) をゆっくり加え、次にpH7になるまで水中10% AcOHを加えた。その混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、次に、炭酸水素ナトリウムで希釈し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮乾固した。ヘキサン中0~10% EtOAcを使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 23.8 g (76%) を無色液体として得た。

【0034】

【数3】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.01 (s, 3H,

SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃), 0.85 (s, 9H, *t*-Bu), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 3.60-3.72 (m, 2H, H5a, H5b), 4.20 (dd, *J* = 8.7 Hz, 4.5 Hz, 1H, H3), 4.57, 4.66 (AB, *J* = 12.0 Hz, 2H, Bn), 5.22 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H, H1), 5.38 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, H2a'), 5.43 (m, *J* = 1.2 Hz, 1H, H2b'), 7.23-7.37 (m, 5H, Bn); Anal. Calcd. for C₂₀H₃₂O₄Si: C, 65.89; H, 8.85. Found: C, 65.92; H, 9.22.

【0035】

実施例 6

3-O-ベンジル-5-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-2-デオキシ-2-ヒドロキシメチル-1- α -メチル-D-リボフラノース (6) の製造

アルゴン雰囲気中の3-O-ベンジル-5-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-2-デオキシ-2-メチレン-1- α -メチル-D-リボフラノース (5.

28 g、14.50ミリモル)の攪拌した溶液に、9-BBN (THF中0.5 M、87 mL)を加えた。得られる溶液を周囲温度で1時間、次に40℃で一晩攪拌し、室温に冷却し、水(85 mL)およびエタノール(85 mL)中の過硼酸ナトリウム四水化物(13.39 g、87ミリモル)を含有するフラスコに移した。得られる混合物を50℃で4時間にわたって勢いよく攪拌し、0℃に冷却し、AcOHでpH 8に中和し、少ない容量に濃縮した。残留容量を水(20 mL)で希釈し、塩化メチレンで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで2回洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮乾固した。EtOAc/ヘキサン(1:2)を使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物5.17 g (93%)を無色シロップとして得た。

【0036】

【数4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.03 (s, 6H,

SiCH_3), 0.87 (s, 9H, t-butyl), 2.34-2.43 (m, 1H, H2), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.48 (dd, $J = 10.5$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H5a), 3.60 (dd, $J = 10.5$ Hz, 3.6 Hz, 1H, H5b), 3.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H2'), 3.98 (dd, $J = 7.2$ Hz, 2.7 Hz, 1H, H3), 4.17 (m, 1H, H4), 4.44, 4.66 (AB, $J = 12.3$ Hz, 2H, Bn), 4.95 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, H1), 7.23-7.36 (m, 5H, Bn); Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Si}$: C, 62.79; H, 8.96. Found: C, 62.92; H, 9.21.

【0037】

実施例7

3-O-ベンジル-2-デオキシ-2-(4,4'-ジメトキシトリチルオキシメチル)-1- α -メチル-D-リボフラノース(7)の製造

無水ピリジン(50 mL)中の3-O-ベンジル-5-O-(t-ブチルジメチルシリル)-2-デオキシ-2-ヒドロキシメチル-1- α -メチル-D-リボフラノース(6.60 g、17.28ミリモル)およびDMT-C1(7.03 g、20.74ミリモル)の溶液を、室温で一晩置き、水(8 mL)を加えて反応を鎮めた。得られる溶液を10分間置き、EtOAcで希釈し、ブラインで3回洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮して、粗生成物9を得、THF(52 mL)に溶解した。TBAF(THF中1.0 M、26 mL)を加え、得られる溶液を室温で30分間置いた。THFを蒸発させ、残渣を、EtOAc/ヘキ

サン (1 : 1) を使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 9
 . 28 g (94%) を白色泡状物として得た。

【0038】

【数5】

¹H NMR

(CDCl₃) δ 2.33-2.42 (m, 1H, H2), 3.26-3.63 (m, 7H, H5a, H5b, H2a', H2b', OCH₃), 3.79 (d, J = 1.2 Hz, 6H, DMT), 3.91 (dd, J = 7.5 Hz, 2.4 Hz, 1H, H3), 4.13 (m, 1H, H4), 4.41, 4.50 (AB, J = 12.9 Hz, 2H, Bn), 5.05 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H1), 6.78-6.85 (m, 4H, DMT), 7.14-7.47 (m, 14H, Bn, DMT); Anal. Calcd. for C₃₅H₃₈O₇: C, 73.66; H, 6.71. Found: C, 73.57; H, 6.76.

【0039】

実施例 8

3-O-ベンジル-2-デオキシ-2-(4, 4'-ジメトキシトリチルオキシメチル)-5-C, 5-O-ジデヒドロ-1-α-メチル-D-リボフラノース (8) の製造

10℃における無水DMSO (60 mL) 中の3-O-ベンジル-2-デオキシ-2-(4, 4'-ジメトキシトリチルオキシメチル)-1-α-メチル-D-リボフラノース (9.18 g、16.16ミリモル) およびDCC (10.0 g、48.49ミリモル) の攪拌した溶液に、DMSO (15 mL) 中のトリフルオロ酢酸 (0.622 mL、8.08ミリモル) およびピリジン (1.95 mL、24.24ミリモル) の溶液を加えた。得られる反応混合物を10℃で1時間、室温で6時間攪拌し、次に0℃に冷却した。水 (8 mL) を加えた後、その混合物を一晩攪拌し、EtOAcで希釈した。沈殿物を濾過し、EtOAcで十分に洗浄した。合わせた濾液を、ブラインで5回洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮乾固した。EtOAc/ヘキサン (1 : 1) を使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 8.26 g (90%) を白色泡状物として得た。

【0040】

実施例 9

3-O-ベンジル-2-デオキシ-2-(4, 4'-ジメトキシトリチルオキシメチル)-4-C-ヒドロキシメチル-1-α-メチル-D-リボフラノース

(9) の製造

0℃におけるジオキサン（420 mL）中の、3-0-ベンジル-2-デオキシ-2-（4, 4'-ジメトキシトリチルオキシメチル）-5-C, 5-0-ジデヒドロ-1- α -メチル-D-リボフラノース（8.0 g、14.08ミリモル）およびホルムアルデヒド（水中37%、85 mL）の攪拌した溶液に、NaOH水溶液（2.0 M、210 mL）を15分間で滴下した。得られるにごった溶液を室温で2日間攪拌して明澄溶液にした。0℃に冷却した後、その溶液を、10%酢酸でpH8に中和し、少ない容量に濃縮し、水（100 mL）で希釈し、塩化メチレンで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮乾固した。塩化メチレン中4~5%エタノールを使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物8.11 g（94）%を白色泡状物として得た。

【0041】

【数6】

¹H NMR (CDCl₃)

δ 2.46-2.57 (m, 1H, H2), 3.23-3.73 (m, 9H, H5, H4', H2', OCH₃), 3.79 (d, J = 1.8 Hz, 6H, DMT), 4.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H3), 4.43, 4.47 (AB, J = 12 Hz, 2H, Bn), 4.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H1), 6.77-6.85 (m, 4H, DMT), 7.11-7.46 (m, 14H, Bn, DMT).

【0042】

実施例10

3-0-ベンジル-2-デオキシ-2-ヒドロキシメチル-5-0-メシル-4-メシルオキシメチル-1- α -メチル-D-リボフラノース（10）の製造
アルゴン雰囲気中0℃における無水ピリジン（60 mL）中の3-0-ベンジル-2-デオキシ-2-（4, 4'-ジメトキシトリチルオキシメチル）-4-C-ヒドロキシメチル-1- α -メチル-D-リボフラノース（7.80 g、13.0ミリモル）の攪拌した溶液に、メタンスルホニルクロリド（3.03 mL、39ミリモル）を滴下した。得られる反応混合物を室温で45分間攪拌し、0℃に冷却し、水（5 mL）を加えて希釈した。得られる混合物を室温で15分間攪拌し、EtOAcで希釈し、ブラインで3回洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）

、濃縮して、粗生成物を白色泡状物として得、AcOH/水（80：20、400 mL）に溶解した。得られる溶液を室温で2時間置き、水（200 mL）で希釈し、約4分の1の容量に濃縮した。水（100 mL）を加え、その混合物を濃縮乾固した。EtOAc/ヘキサン（3：1～1：0）を使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物5.32 g（90%）を半固形物として得た。

【0043】

【数7】

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.43-2.54 (m, 1H, H2), 3.01 (s, 3H, OMs), 3.03 (s, 3H, OMs), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (d, J = 4.8 Hz, 2H, H2'), 4.01, 4.04 (AB, J = 10.5 Hz, 2H, H4'), 4.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H3), 4.30, 4.50 (AB, J = 1.8 Hz, 2H, H5), 4.56, 4.63 (AB, J = 12.0 Hz, 2H, Bn), 4.99 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H1), 7.30-7.42 (m, 5H, Bn); Anal. Calcd. for C₁₇H₂₇O₁₀S₂: C, 44.82; H, 5.97. Found: C, 44.68; H, 6.00.

【0044】

実施例 11

（1R、3S、4R、8S）-8-ベンジルオキシ-1-ヒドロキシメチル-3-メトキシ-2,6-ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタン（11）の製造

無水THF（200 mL）中のNaH（鉱油中60%、1.83 g、22.90ミリモル）の撹拌した混合物に、THF（30 mL）中の3-O-ベンジル-2-デオキシ-2-ヒドロキシメチル-5-O-メシル-4-メシルオキシメチル-1-α-メチル-D-リボフラノースの溶液を加えた。得られる反応混合物を55℃で42時間撹拌し、0℃において水を加えて反応を鎮めた。THFを蒸発させ、NaOH水溶液（0.5 M、250 mL）を加えた。得られる混合物を24時間にわたって還流において加熱し、0℃に冷却し、希塩酸でpH 8に中和し、塩化メチレンで4回抽出した。合わせた有機層を乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮乾固した。EtOAc/ヘキサン（2：1～1：0）を使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物3.16 g（98%）を無色シロップとして得た。

【0045】

【数8】

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.32 (m, 1H, H2), 3.41 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H4a'), 3.46-3.60 (m, 2H, 5H, H5, OCH_3), 3.91 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H4b'), 3.92 (dd, $J = 10.8$ Hz, 2.4 Hz, 1H, H2a'), 4.01 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, H3), 4.04 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H2b'), 4.58, 4.64 (AB, $J = 12.0$ Hz, Bn), 5.07 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H1), 7.28-7.40 (m, 5H, Bn).

【0046】

実施例12

(1S、3S、4R、8S) - 1 - アセトキシメチル - 8 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシ - 2, 6 - ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (12) の製造

無水塩化メチレン (10 mL) 中の (1S、3S、4R、8S) - 8 - ベンジルオキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 3 - メトキシ - 2, 6 - ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (1.60 g、5.71ミリモル)、無水酢酸 (1.08 mL、11.42ミリモル)、およびDMA P (2.09 g、17.13ミリモル) の溶液を、室温で2時間攪拌し、0℃に冷却し、メタノール (4 mL) で希釈した。その混合物を室温で15分間攪拌し、塩化メチレンで希釈し、ブライン、次に10% NaHCO_3 で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮乾固した。酢酸エチル/ヘキサン (1:1) を使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 1.82 g (99%) を無色シロップとして得た。

【0047】

【数9】

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.02 (s, 3H, OAc), 2.33 (m, 1H, H2), 3.50 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H4a'), 3.57 (s, 3H, OCH_3), 3.86-4.04 (m, 5H, H2a', H2b', H3, H4b', H5a), 4.14 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H5b), 4.50, 4.64 (AB, $J = 12.0$ Hz, 1H, Bn), 5.09 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H1), 7.29-7.42 (m, 5H, Bn); Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6$: C, 63.34; H, 6.88. Found: C, 63.41; H, 6.94.

【0048】

実施例13

(1R、3S、4R、8S) - 3 - アセトキシ - 1 - アセトキシメチル - 8 -

ベンジルオキシ-2, 6-ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (13) の製造

0℃における酢酸 (6.0 mL) および無水酢酸 (0.6 mL) の混合物中の (1S, 3S, 4R, 8S) - 8-ベンジルオキシ-1-ヒドロキシメチル-3-メトキシ-2, 6-ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (600 mg、2.14 ミリモル) の攪拌した溶液に、濃硫酸 (57 μ L、1.07 ミリモル) を滴下した。得られる反応混合物を0℃で10分間、次に室温で2時間攪拌した。0℃に冷却した後、溶液をEtOAcに希釈し、ブラインで3回、次に10%炭酸水素ナトリウムで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮乾固した。EtOAc/ヘキサン (2:3) を使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (β -アノマー) 696 mg (93%) および α -アノマー 31 mg (3%) を、両方とも無色シロップとして得た。 β -アノマーを、室温で数日間置いた後に凝固させた。

【0049】

【数10】

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.03

(s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.36-2.39 (m, 1H, H2), 3.49 (d, J = 10.8 Hz, H4a'), 3.73 (d, J = 11.1 Hz, 2.7 Hz, 1H, H2a'), 3.89 (d, J = 11.1 Hz, 1H, H4b'), 4.01 (d, J = 11.1 Hz, 1H, H2b'), 4.03 (d, J = 9.3 Hz, 1H, H5a), 4.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H3), 4.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H, H5b), 4.55, 4.64 (AB, J = 11.7 Hz, 2H, Bn), 6.39 (s, 1H, H1), 7.29-7.42 (m, 5H, Bn); Anal. Calcd. for C₁₈H₂₂O₇: C, 61.70; H, 6.33. Found: C, 61.74; H, 6.46.

【0050】

実施例 14

(1R, 3S, 4R, 8S) - 1-アセトキシメチル-8-ベンジルオキシ-3-(チミン-1-イル)-2, 6-ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (14) の製造

HMD S (6 mL) 中のチミン (189 mg、1.5 ミリモル) および無水硫酸アンモニウム (15 mg) の混合物を、一晚、還流において加熱した。HMD Sを除去した後、残渣を、無水m-キシレンと一緒に同時蒸発させ、30分間にわたって真空乾燥し、1, 2-ジクロロエタン (5 mL) 中の (1R, 3S, 4

R、8 S) - 3 - アセトキシ - 1 - アセトキシメチル - 8 - ベンジルオキシ - 2, 6 - ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (306 mg、0.87 ミリモル) の溶液に溶解した。窒素雰囲気におけるこの攪拌した溶液に、1, 2 - ジクロロエタン (2 mL) 中のトリメチルシリルトリフレート (0.38 mL) を滴下した。得られる溶液を2時間にわたって還流において加熱し、0℃に冷却し、クロロホルムで希釈し、10% NaHCO₃ (10 mL) で中和した。有機層を分離し、水性層をクロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮乾固した。EtOAc/CH₂Cl₂ から結晶化して、標記化合物 (303 mg、83%) を無色固形物として得た。

【0051】

【数11】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.94 (d, J =

1.2 Hz, 1H, ArCH₃), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.93 (m, 1H, H^{2'}), 3.50 (dd, J = 11.8 Hz, 2.1 Hz, 1H, H^{2a''}), 3.59 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H^{4a''}), 4.016 (d, J = 11.7 Hz, 1H, H^{4b''}), 4.022 (d, J = 12.6 Hz, 1H, H^{5a''}), 4.09 (d, J = 12.0 Hz, 1H, H^{2b''}), 4.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H, H^{3'}), 4.27 (d, J = 12.6 Hz, 1H, H^{5b''}), 4.53, 4.70 (AB, J = 11.7 Hz, 2H, Bn), 5.88 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H^{1'}), 7.30-7.42 (m, 5H, Bn), 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H⁶), 8.79 (s, 1H, NH); Anal. Calcd. for C₂₁H₂₄N₂O₇: C, 60.57; H, 5.81; N, 6.73. Found: C, 60.55; H, 5.84; N, 6.69.

【0052】

実施例 15

(1 S、3 S、4 R、8 S) - 8 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 3 - (チミン - 1 - イル) - 2, 6 - ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (15) の製造

10℃における無水塩化メチレン (3 mL) 中の (1 R、3 S、4 R、8 S) - 1 - アセトキシメチル - 8 - ベンジルオキシ - 3 - (チミン - 1 - イル) - 2, 6 - ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタンの溶液に、三塩化硼素 (CH₂Cl₂ 中 1.0 M、6 mL) を加えた。得られる反応混合物を15℃～室温において一晩攪拌し、0℃に冷却した。メタノール (1.5 mL) を滴下し、得られる混合物を0℃で15分間攪拌し、次に、トリエチルアミン (2 mL) を加えた。溶媒を蒸発させ、沈殿物を温かいアセトンで十分に抽出した。アセトン溶液を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮乾固した。クロロホルム中10%メタノールを使

用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、20 (99 mg) を白色泡状物として得た。アセトンから結晶化して、標記化合物 95 mg (93%) を無色固形物として得た。

【0053】

【数12】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

1.76 (d, J = 0.9 Hz, 1H, ArCH₃), 2.45 (m, 1H, H2'), 3.25 (dd, J = 11.4 Hz, 2.1 Hz, 1H, H2a"), 3.32-3.52 (m, 2H, H5'), 3.53 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H4a"), 3.72 (d, J = 11.1 Hz, 1H, H4b"), 3.93 (d, J = 11.1 Hz, 1H, H2b"), 4.16 (m, 1H, H3'), 4.84 (t, J = 6.0 Hz, 1H, OH), 5.74 (d, J = 4.2 Hz, 1H, H1'), 5.84 (d, J = 3.9 Hz, 1H, OH), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H6), 11.32 (s, 1H, NH); MS m/z 285 (MH⁺); Anal. Calcd. for C₁₂H₁₆N₂O₆: C, 50.70; H, 5.67; N, 9.85. Found: C, 50.85; H, 5.68; N, 9.75.

【0054】

実施例 16

(1R、3R、4R、8S) - 1 - アセトキシメチル - 8 - ベンジルオキシ - 3 - (6 - クロロプリン - 9 - イル) - 2, 6 - ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (17) および (1R、3S、4R、8S) - 1 - アセトキシメチル - 8 - ベンジルオキシ - 3 - (6 - クロロプリン - 9 - イル) - 2, 6 - ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (16) の製造

6 - クロロプリン (246 mg、1.6 ミリモル) および HMDS (8.0 mL) の混合物を、アルゴン雰囲気において2時間還流した。HMDSを蒸発させ、残渣を30分間にわたって真空乾燥し、次に、無水1, 2 - ジクロロエタン (5.0 mL) 中の (1R、3S、4R、8S) - 3 - アセトキシ - 1 - アセトキシメチル - 8 - ベンジルオキシ - 2, 6 - ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (302 mg、0.83 ミリモル) の溶液に溶解し、次に、1, 2 - ジクロロエタン (2.0 mL) 中のトリメチルシリルトリフレート (0.38 mL、2.25 ミリモル) を加えた。得られる溶液をアルゴン雰囲気中で45分間にわたって還流において加熱した。ワークアップは前記と同様であった。EtOAc / ヘキサン (1:1) を使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、(1R、3S、4R、8S) - 1 - アセトキシメチル - 8 - ベンジルオキシ - 3 - (6 -

クロロプリン-9-イル)-2, 6-ジオキサビシクロ[3, 2, 1]オクタン
(122 mg、 α -アノマー) および (1R、3R、4R、8S)-1-アセト
キシメチル-8-ベンジルオキシ-3-(6-クロロプリン-9-イル)-2,
6-ジオキサビシクロ[3, 2, 1]オクタン (157 mg、 β -アノマー) を
、両方とも無色固形物として得た。合計収率は75%であった。 α -イソマー。

【0055】

【数13】

¹H NMR (CDCl₃)

δ 2.05 (s, 3H, OAc), 2.90 (m, 1H, H2'), 3.55 (d, J = 11.1 Hz, H4a"), 3.95-4.03 (m, 2H, H2a",
H4b"), 4.18-4.24 (m, 3H, H5', H2b"), 4.32 (d, J = 4.8 Hz, H3'), 4.47, 4.63 (AB, J = 11.7 Hz, 2H,
Bn), 6.52 (s, 1H, H1'), 7.24-7.35 (m, 5H, Bn), 8.40 (s, 1H, H8), 8.72 (s, 1H, H2); Anal. Calcd.
for C₂₁H₂₁N₄O₅Cl: C, 56.70; H, 4.76; N, 12.59. Found: C, 56.36; H, 4.56; N, 12.37.

【0056】

実施例17

(1R、3S、4R、8S)-1-アセトキシメチル-3-(N²-アセチル
グアニン-9-イル)-8-ベンジルオキシ-2, 6-ジオキサビシクロ[3,
2, 1]オクタン (22) の製造

ピリジン (1.0 mL) および HMD S (5.0 mL) 中の N²-アセチルグ
アニン (193 mg、1.0 ミリモル) および 硫酸アンモニウム (20 mg) の
混合物を、アルゴン雰囲気中で3時間にわたって還流した。得られる明澄溶液を
濃縮し、キシレン (10 mL、ナトリウム乾燥) と一緒に同時蒸発させた。残渣
を50℃において1時間にわたって真空乾燥し、無水1, 2-ジクロロエタン (
5.0 mL) 中の (1R、3S、4R、8S)-3-アセトキシ-1-アセトキ
シメチル-8-ベンジルオキシ-2, 6-ジオキサビシクロ[3, 2, 1]オク
タン (175 mg、0.5 ミリモル) の溶液に溶解し、次に、1, 2-ジクロロ
エタン (1.0 mL) 中のトリメチルシリルトリフレート (0.27 mL、1.
5 ミリモル) を加えた。得られる溶液をアルゴン雰囲気中で室温において30分
間攪拌し、次に、70~75℃において2時間加熱し、0℃に冷却し、10%炭
酸水素ナトリウム (10 mL) で中和した。得られる混合物を15分間攪拌し、
有機層を分離した。水性相をクロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を乾

燥し (Na_2SO_4)、濃縮乾固した。 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ (1:1) 中の 10% エタノールを使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (72 mg、30%) を無色固形物として得た。融点 249°C (分解、 EtOAc)。

【0057】

【数14】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.01 (s, 3H, OAc), 2.29 (s, 3H, NAc), 2.75 (m, 1H, H^{2'}), 3.29 (dd, $J = 11.7$ Hz, 1.8 Hz, 1H, H^{2a''}), 3.66 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H^{4a''}), 4.03 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H^{4b''}), 4.05 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H^{2b''}), 4.70 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H^{5a'}), 4.13 (d, $J = 4.8$ Hz, H^{3'}), 4.23 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H^{5b'}), 4.53, 4.67 (AB, $J = 11.7$ Hz, 2H, Bn), 6.17 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H^{1'}), 7.28-7.40 (m, 5H, Bn), 8.32 (s, 1H, H⁸), 9.80 (s, 1H, NH), 12.12 (s, 1H, NH).

【0058】

実施例 18

(1S、3R、4R、8S) - 3 - (アデニン-9-イル) - 8 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 6 - ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (18) の製造

ジオキサン (20 mL) および 30% 水酸化アンモニウム水溶液 (20 mL) の混合物中の (1R、3R、4R、8S) - 1 - アセトキシメチル - 8 - ベンジルオキシ - 3 - (6 - クロロプリン-9-イル) - 2, 6 - ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (100 mg、0.225 ミリモル) の溶液を、スチールボンベ (steel bomb) で 100°C において 16 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をメタノールに溶解し、次に、木炭 (charcoal) 上 20% 水酸化パラジウムを添加した (約 50% 水、3 x 250 mg、毎日添加)。室温において 55 psi の水素下に 4 日間にわたって、水添分解を行った。触媒を濾過し、メタノールで洗浄した。合わせたメタノール溶液を濃縮し、残渣を、塩化メチレン中 20% メタノールを使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (39 mg、59%) を無色固形物として得、メタノールから結晶化した。

融点 250°C (分解)。

【0059】

【数 1 5】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$): δ 2.53 (m, 1H, H2'), 3.33 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H2a"), 3.40 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H5a'), 3.50 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, H5b'), 3.69-3.76 (m, 2H, H2b", H4a"), 4.05 (d, $J = 10.2$ Hz, H4b"), 4.45 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H3'), 6.26 (s, 1H, H1'), 7.28 (m, 2H, NH_2), 8.12 (s, 1H, H8), 8.33 (s, 1H, H2); MS: 294 (MH^+); Anal. Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$: C, 49.14; H, 5.16; N, 23.88. Found: C, 49.01; H, 4.97; N, 23.92.

【0 0 6 0】

実施例 1 9

(1 S、3 S、4 R、8 S) - 3 - (アデニン-9-イル) - 8 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 6 - ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (1 9) の製造

実施例 1 8 に記載したのと同様の方法によって、(1 R、3 S、4 R、8 S) - 1 - アセトキシメチル - 8 - ベンジルオキシ - 3 - (6 - クロロプリン-9-イル) - 2, 6 - ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (1 0 0 m g) から、標記化合物 (4 3 m g、6 5 %) を無色固形物として得た。

【0 0 6 1】

【数 1 6】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 2.71 (m, 1H, H2'), 3.13 (dd, $J = 11.7$ Hz, 2.4 Hz, 1H, H2a"), 3.57 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, H5a'), 3.64 (d, $J = 11.1$ Hz, H4a"), 3.68 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H5b'), 3.96 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H4b"), 4.14 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H2b"), 6.39 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H1'), 8.04 (s, 1H, H8), 8.44 (s, 1H, H2); MS m/z 294 (MH^+).

【0 0 6 2】

実施例 2 0

(1 S、3 R、4 R、8 S) - 8 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 3 - (ヒポキサンチン-9-イル) - 2, 6 - ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (2 0) の製造

メタノール (2 0 m L) 中の (1 R、3 R、4 R、8 S) - 1 - アセトキシメチル - 8 - ベンジルオキシ - 3 - (6 - クロロプリン-9-イル) - 2, 6 - ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (1 5 0 m g、0. 3 4 ミリモル) およびメルカプトエタノール (0. 1 9 m L、2. 7 ミリモル) の溶液に、ナトリウ

ムメトキシド (0.37 mL、メタノール中 5.4 M、2.0 ミリモル) を加えた。得られる溶液を 6 時間にわたって還流において加熱し、室温に冷却し、10 % AcOH で pH 7 に中和した。メタノールを蒸発させ、残渣を 1.0 M NaHCO₃ (15 mL) で希釈し、次に、水性相が生成物を含有しなくなるまで、クロロホルム中 10 % メタノールで抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮乾固した。クロロホルム中 10 ~ 15 % メタノールを使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、イノシン誘導体 (示さず) 109 mg (84 %) を無色固形物として得、該イノシン誘導体 100 mg (0.26 ミリモル) をメタノールに溶解し、次に、木炭 (50 % 水、600 mg) 上 20 % 水酸化パラジウムを加えた。水添分解を、室温において 50 psi の水素下で 3 日間にわたって行った。触媒を濾過し、メタノールで洗浄した。合わせたメタノール溶液を濃縮し、残渣を、塩化メチレン中 20 ~ 25 % メタノールを使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 61 mg (61 %) を無色固形物として得、メタノール/酢酸エチルから結晶化した。融点 228 °C (分解)。

【0063】

【数17】

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.52

(m, 1H, H2'), 3.30-3.55 (m, 3H, H5', H4a"), 3.69 (dd, J = 11.1 Hz, 2.7 Hz, 1H, H2a"), 3.73 (d, J = 10.8 Hz, H4b"), 4.05 (d, J = 10.8 Hz, 1H, H2b"), 4.40 (m, 1H, H2b"), 5.03 (t, J = 6.0 Hz, 1H, OH), 5.74 (d, J = 4.2 Hz, 1H, OH), 6.24 (s, 1H, H1'), 8.06 (s, 1H, H8), 8.30 (s, 1H, H2), 12.40 (s, 1H, NH); MS m/z 295 (MH⁺).

【0064】

実施例 21

(1S, 3S, 4R, 8S) - 8 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 3 - (ヒポキサンチン - 9 - イル) - 2, 6 - ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (21) の製造

メタノール (16 mL) 中の (1R, 3S, 4R, 8S) - 1 - アセトキシメチル - 8 - ベンジルオキシ - 3 - (6 - クロロプリン - 9 - イル) - 2, 6 - ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (120 mg、0.27 ミリモル)、メルカプトエタノール (0.15 mL、2.1 ミリモル) の溶液に、ナトリウムメ

トキシド（1.62ミリモル、メタノール中5.4M、0.30mL）を加えた。実施例20に記載したのと同様の手順によって、標記化合物37mg（47%）を吸湿性固形物として得た。

【0065】

【数18】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.52 (m, 1H, H2'), 3.06 (dd, J = 11.7 Hz, 2.4 Hz, 1H, H2a''), 3.34-3.53 (m, 2H, H5'), 3.56 (d, J = 11.1 Hz, 1H, H4a''), 3.79 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H4b''), 3.98 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H2b''), 4.31 (d, J = 4.5 Hz, 1H, H3'), 4.89 (br, 1H, OH), 5.99 (br, 1H, OH), 6.28 (d, J = 4.2 Hz, 1H, H1'), 8.03 (s, 1H, H8), 8.27 (s, 1H, H2), 12.30 (br, 1H, NH).

【0066】

実施例22

（1S、3S、4R、8S）-3-（グアニン-9-イル）-8-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-2,6-ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタン（23）の製造

実施例18に記載したのと同様の手順によって、（1R、3S、4R、8S）-1-アセトキシメチル-3-（N²-アセチルグアニン-9-イル）-8-ベンジルオキシ-2,6-ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタン（100mg）から、標記化合物（41mg、66%）を灰色がかった白色固形物として得た。

【0067】

【数19】

¹H NMR (DMSO-d₆ + D₂O) δ 2.42 (m, 1H, H2'), 3.15 (dd, J = 11.4 Hz, 2.1 Hz, 1H, H2a''), 3.34 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H5a'), 3.47 (d, J = 12.6 Hz, 1H, H5b'), 3.51 (d, J = 12.0 Hz, 1H, H4a''), 3.77 (d, J = 10.8 Hz, 1H, H4b''), 3.98 (d, J = 11.7 Hz, 1H, H2b''), 4.23 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H3'), 4.80 (br, 1H, OH), 5.90 (br, 1H, OH), 6.05 (d, J = 4.2 Hz, 1H, H1'), 6.52 (br, 2H, NH₂), 7.93 (s, 1H, H8), 12.30 (br, 1H, NH); MS m/z 310 (MH⁺).

【0068】

実施例23

（1R、3R、4R、8S）-1-アセトキシメチル-8-ベンジルオキシ-

3-(チミン-1-イル)-2,6-ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタン
(24)の製造

カップリング剤が錫(IV)クロリド(0.45mL)であり、糖基質が(1R,3S,4R,8S)-1-アセトキシメチル-8-ベンジルオキシ-3-メトキシ-2,6-ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタン(202mg、0.63ミリモル)である以外は、実施例14に記載したのと同様の手順によって反応を行った。 CH_2Cl_2 中5%EtOHを使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物(β -アノマー)とそれの α -アノマーの混合物(233mg、89%)(β : α の比率約4:1)を、無色固形物として得た。 β -アノマーの ^1H NMR(CDCl_3)(α -および β -アノマーの混合物のスペクトルから)。

【0069】

【数20】

^1H

NMR(CDCl_3) of the β -anomer (from the spectrum of a mixture of the α - and β -anomers) δ 1.93 (d, $J=0.9$ Hz, 1H, ArCH₃), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.66 (m, 1H, H2'), 3.48 (d, $J=11.1$ Hz, H4a"), 3.86-4.12 (m, 5H, H2a", H2b", H3', H4b", H5a"), 4.26 (d, $J=12.6$ Hz, H5b'), 4.44, 4.64 (AB, $J=11.4$ Hz, 2H, Bn), 6.06 (s, 1H, H1'), 7.26-7.42 (m, 5H, Bn), 7.59 (d, $J=1.2$ Hz, 1H, H6), 8.94 (s, 1H, NH).

【0070】

実施例24

(1R,3R,4R,8S)-1-アセトキシメチル-8-ベンジルオキシ-3-(ウラシル-1-イル)-2,6-ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタン(25)の製造

実施例23に記載したのと同様の手順を使用し、塩化メチレン中5%EtOHを使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物およびそれの α -アノマーの混合物(267mg、87%)(β : α の比率約9:1)を、無色固形物として、(1R,3S,4R,8S)-1-アセトキシメチル-8-ベンジルオキシ-3-メトキシ-2,6-ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタン(230mg、0.71ミリモル)およびシリル化ウラシル(2.0ミリモル)か

ら得た。標記化合物 (β -アノマー) をシリカでクロマトグラフィーにかけて部分的に分離した。融点 $145 \sim 147^\circ\text{C}$ (EtOAc/ヘキサン)。

【0071】

【数21】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.02 (s, 3H, OAc), 2.67 (m, 1H, H2'), 3.49 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H4a"), 3.86-3.97 (m, 3H, H2a", H3', H4b"), 4.08 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H5a"), 4.09 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H2b"), 4.25 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H5b"), 4.44, 4.64 (AB, $J = 11.7$ Hz, 2H, Bn), 6.05 (s, 1H, H1'), 7.26-7.40 (m, 5H, Bn), 5.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H5), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H6), 8.92 (s, 1H, NH); Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 59.69; H, 5.51; N, 6.96. Found: C, 59.45; H, 5.56; N, 6.91.

【0072】

実施例25

(1R、3R、4R、8S) - 1-アセトキシメチル-8-ベンジルオキシ-3-(N⁴-ベンゾイルシトシン-1-イル)-2,6-ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタン(26)の製造

実施例23に記載したのと同様の手順を使用し、塩化メチレン中5% EtOHを使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (β -アノマー) を、無色固形物として、(1R、3S、4R、8S) - 1-アセトキシメチル-8-ベンジルオキシ-3-メトキシ-2,6-ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタン(645mg、2.0ミリモル) およびシリル化N⁴-ベンゾイルシトシン(4.0ミリモル)との反応から得た。融点 $173 \sim 174^\circ\text{C}$ (EtOAc)。

【0073】

【数22】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.07 (s, 3H, OAc), 2.83 (m, 1H, H2'), 3.51 (d, $J = 11.1$ Hz, H4a"), 3.86 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, H3'), 3.97 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H4b"), 3.99-4.13 (m, 3H, H2a", H2b", H5a"), 4.27 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H5b"), 4.38, 4.61 (AB, $J = 11.4$ Hz, 2H, Bn), 6.15 (s, 1H, H1'), 7.24-7.38 (m, 5H, Bn), 7.50-7.66 (m, 4H, H5, Bz), 7.90 (m, 2H, Bz), 8.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H6), 8.84 (br, 1H, NH); Anal. Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$: C, 64.15; H, 5.38; N, 8.31. Found: C, 64.10; H, 5.20; N, 8.43.

【0074】

実施例 26

(1S、3R、4R、8S) - 8-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-3-(チミン-1-イル)-2,6-ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタン(27)の製造

0℃における無水塩化メチレン(4 mL)中の、(1R、3R、4R、8S)-1-アセトキシメチル-8-ベンジルオキシ-3-(チミン-1-イル)-2,6-ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタンおよびその α -アノマーの混合物(約4:1、200 mg、0.48ミリモル)の溶液に、三塩化硼素(CH_2CH_2 中1.0 M、8 mL)を加えた。得られる反応混合物を、室温において8時間、15℃において一晩攪拌し、次に、0℃に冷却した。メタノール(5.0 mL)を滴下し、次に、MeOH中1.0 M NaOMeをpH 8になるまで加えた。溶液を分離し、沈殿物を塩化メチレン中20%メタノールで十分に抽出した。合わせた濾液を乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮乾固した。酢酸エチル中10~15%メタノールを使用して、シリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物(78 mg)、および標記化合物とその α -アノマー(24 mg)との混合物、および α -アノマー(23 mg)を、全て無色固形物として得た。合計収率は91%であった。標記化合物をメタノール/酢酸エチルから再結晶して、結晶質固形物を得た。融点217~218℃。

【0075】

【数23】

$^1\text{H NMR}$

(DMSO- d_6): 8.1.75 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, ArCH_3), 2.24 (m, 1H, H_2'), 3.20 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{4a''}$), 3.33-3.58 (m, 3H, $\text{H}_{2a''}$, H_5'), 3.66 (d, $J = 10.8$ Hz, $\text{H}_{4b''}$), 3.97 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{2b''}$), 4.14 (m, 1H, H_3'), 5.24 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, OH), 5.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, OH), 5.82 (s, 1H, H_1'), 7.95 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, H_6), 11.32 (s, 1H, NH); MS m/z 285 (MH^+); Anal. Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 50.70; H, 5.67; N, 9.85. Found: C, 50.65; H, 5.57; N, 9.73.

【0076】

実施例 27

(1S、3R、4R、8S) - 8-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-3-(ウラシル-1-イル)-2,6-ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタン(

28) の製造

実施例26に記載したのと同様の手順を使用し、塩化メチレン中10%メタノールを使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物110mg(76%)を、無色固形物として、(1R、3R、4R、8S)-1-アセトキシメチル-8-ベンジルオキシ-3-(ウラシル-1-イル)-2,6-ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタン(215mg、0.53ミリモル)から得た。標記化合物は、少量のその α -アノマーで汚染されていた。純粋な標記化合物を、アセトン/酢酸エチルからの再結晶によって得た。融点218~219℃。

【0077】

【数24】

$^1\text{H NMR}$ (acetone- d_6) δ 2.42 (m, 1H, H2'), 3.27 (d, J = 10.8 Hz, 1H, H4a"), 3.58-3.72 (m, 3H, H2a", H5'), 3.83 (d, J = 10.8 Hz, 1H, H4b"), 4.13 (d, J = 10.5 Hz, 1H, HH2b"), 4.37 (t, J = 5.1 Hz, 1H, OH), 4.42 (m, 1H, H3'), 4.88 (d, J = 3.9 Hz, 1H, OH), 5.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H5), 5.95 (s, 1H, H1'), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H6), 10.02 (s, 1H, NH); MS m/z 271 (MH^+); Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 48.89; H, 5.22; N, 10.37. Found: C, 48.60; H, 5.64; N, 10.21.

【0078】

実施例28

(1S、3R、4R、8S)-3-(シトシン-1-イル)-8-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-2,6-ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタン(30)の製造

実施例26に記載したのと同様の手順を使用し、塩化メチレン中10%MeOHを使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、(1R、3R、4R、8S)-1-アセトキシメチル-8-ベンゾイルオキシ-3-(N⁴-ベンゾイルシトシン-1-イル)-2,6-ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタンから、364mg(65%)の(1R、3R、4R、8S)-3-(N⁴-ベンゾイルシトシン-1-イル)-8-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-2,6-ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタン(760mg)を得、該生成物120mg(0.32ミリモル)をメタノール中のアンモニア飽和溶液に溶解し、その溶液を室温において24時間攪拌した。アンモニアおよびメタノールを蒸発させ、残

渣を水に溶解し、クロロホルム（5回）、次にトルエン（2回）で十分に抽出した。水を蒸発させ、メタノールから再結晶して、標記化合物62mg（結晶質固形物45mg、および非結晶質固形物17mg）を得た。融点250℃（分解）

【0079】

【数25】

¹H NMR (CD₃OD) δ 2.33 (m, 1H, H2'), 3.31 (d, J = 11.1 Hz, 1H, H4a"), 3.57 (d, J = 12.3 Hz, 1H, H5a'), 3.65 (d, J = 12.3 Hz, 1H, H5b'), 3.78 (dd, J = 10.5 Hz, 2.7 Hz, H2a"), 3.84 (d, J = 11.1 Hz, 1H, H4b"), 4.14 (d, J = 10.5 Hz, 1H, H2b"), 4.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H3'), 5.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H5), 5.96 (s, 1H, H1'), 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H6); MS: m/z 270 (MH⁺); Anal. Calcd. for C₁₁H₁₅N₃O₅: C, 49.07; H, 5.62; N, 15.61. Found: C, 48.93; H, 5.55; N, 15.64.

【0080】

同様の方法で、（1S、3R、4R、8S）-3-（N⁴-アセチルシトシン-1-イル）-8-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-2,6-ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタンを製造した。

【0081】

代替法。無水DMF（2.5mL）中の（1S、3R、4R、8S）-8-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-3-（ウラシル-1-イル）-2,6-ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタン（170mg、0.63ミリモル）、無水酢酸（2.16mL、20.1ミリモル）、およびピリジン（0.29mL、3.5ミリモル）の混合物を、室温で一晩攪拌し、塩化メチレンで希釈し、ブラインおよび10%NaHCO₃で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮乾固した。酢酸エチル/ヘキサン（2:1）を使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、（1S、3R、4R、8S）-8-アセトキシ-1-アセトキシメチル-3-（ウラシル-1-イル）-2,6-ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタンの3',5'-ジアセチル誘導体117mg（77%）を得た。

【0082】

（1S、3R、4R、8S）-8-アセトキシ-1-アセトキシメチル-3-（ウラシル-1-イル）-2,6-ジオキサビシクロ[3,2,1]オクタン（175mg、0.58ミリモル）を、無水ピリジン（1.5mL）に溶解し、得られる溶液をアルゴン雰囲気中で0℃に冷却し、次に、4-クロロフェニルジク

ロロホスフェート (0.29 mL、1.75 ミリモル) を加えた。得られる溶液を室温に温め、1, 2, 4-トリアゾール (120 mg、1.75 ミリモル) を含有するセプタム (septum) で蓋をしたバイアルに移した。その反応混合物を室温において3日間攪拌し、 CH_2Cl_2 で希釈し、ブラインおよび5% NaHCO_3 で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮乾固した。残渣をジオキサン (7 mL) および30%水酸化アンモニウム (10 mL) に溶解した。その溶液を室温で16時間置き、溶媒を蒸発させた。残渣を、 $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (5:30:65) を使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物74 mg (55%) を淡黄色固形物として得た。

【0083】

実施例29

(1R、3R、4R、8S) - 1-アセトキシメチル-3-(N^2 -アセチルグアニン-7-イル)-8-ベンジルオキシ-2, 6-ジオキサビシクロ[3, 2, 1]オクタン(31)の製造

実施例17に記載した手順によって、 N^2 -アセチルグアニン (386 mg、2.0 ミリモル) からシリル化塩基を製造し、無水1, 2-ジクロロエタン (10 mL) 中の(1R、3S、4R、8S) - 1-アセトキシメチル-8-ベンジルオキシ-3-メトキシ-2, 6-ジオキサビシクロ[3, 2, 1]オクタン (477 mg、1.48 ミリモル) の溶液に溶解し、次に、1, 2-ジクロロエタン (2.0 mL) 中の錫(IV)クロリド (0.75 mL) を加えた。得られる混合物を、還流において3時間、次に70℃において一晩加熱し、0℃に冷却した。その混合物を2.0M炭酸ナトリウムで中和し、セライトで濾過し、クロロホルムで十分に抽出した。合わせた濾液を乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮乾固した。クロロホルム中5% EtOH を使用して、シリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物297 mg (42%)、標記化合物のN9-結合 β -アノマー73 mg (10%)、およびN9-結合 α -アノマー46 mg (6%) を全て白色固形物として得た。標記化合物：融点176~178℃ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$)。

【0084】

【数 2 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.09 (s, 3H, OAc), 2.40 (s, 3H, NAc), 2.78 (m, 1H, H2'), 3.53 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H4a"), 3.99 (d, $J = 11.1$ Hz, H4b"), 4.03-4.18 (m, 4H, H2a", H2b", H3', H5a'), 4.26 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, H5b'), 4.39, 4.58 (AB, $J = 11.7$ Hz, 2H, Bn), 6.62 (s, 1H, H1'), 7.22-7.40 (m, 5H, Bn), 8.21 (s, 1H, H8), 10.60 (s, 1H, NH), 12.34 (s, 1H, NH); Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_8$: C, 55.31; H, 5.05; N, 14.02. Found: C, 55.35; H, 4.83; N, 13.80.

【0085】

実施例 30

(1R、3R、4R、8S) - 1 - アセトキシメチル - 3 - (N² - アセチルグアニン - 9 - イル) - 8 - ベンジルオキシ - 2, 6 - ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (32) の製造

実施例 29 に関して記載したのと同じ量のシリル化 N² - アセチルグアニンを、無水 1, 2 - ジクロロエタン (10 mL) 中の (1R、3R、4R、8S) - 1 - アセトキシメチル - 3 - (N² - アセチルグアニン - 7 - イル) - 8 - ベンジルオキシ - 2, 6 - ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (370 mg、0.76 ミリモル) の溶液に溶解し、1, 2 - ジクロロエタン (3 mL) 中のトリメチルシリルトリフレート (0.54 mL、3.0 ミリモル) を加えた。得られる混合物を、一晚、還流において加熱した。さらに TMSOTf (0.54 mL) を加え、その混合物をさらに 2 日間還流した。実施例 29 と同様のワークアップを行い、クロロホルム中 5 % エタノールを使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、使用されていない出発物質 104 mg (28 %)、標記化合物 91 mg (25 %)、および標記化合物の α - アノマー 80 mg (22 %) を、全て白色固形物として得た。標記化合物：融点 128 ~ 131 °C。

【0086】

【数 2 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.02 (s, 3H, OAc), 2.30 (s, 3H, NAc), 2.67 (m, 1H, H2'), 3.50 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H4a"), 3.78 (dd, $J = 10.8$ Hz, 2.7 Hz, 1H, H2a"), 3.99 (d, $J = 10.8$ Hz, H4b"), 4.12 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H5a'), 4.14 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H2b"), 4.27 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H5b'), 4.33 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H3'), 4.49, 4.62 (AB, $J = 11.7$ Hz, 2H, Bn), 6.25 (s, 1H, H1'), 7.26-7.38 (m, 5H, Bn), 7.83 (s, 1H, H8), 9.0 (s, 1H, NH), 11.95 (s, 1H, NH); MS: m/z 310 (MH^+); Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_8$: C, 55.31; H, 5.05; N, 14.02. Found: C, 55.70; H, 5.00; N, 13.95.

【0087】

実施例 3 1

(1 S、3 R、4 R、8 S) - 3 - (グアニン-9-イル) - 8 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 6 - ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (33) の製造

実施例 2 2 に関して記載したのと同様の手順を使用し、クロマトグラフィーにかけた後に、(1 R、3 R、4 R、8 S) - 1 - アセトキシメチル - 3 - (N^2 - アセチルグアニン-9-イル) - 8 - ペンジルオキシ - 2, 6 - ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (180 mg) から、標記化合物 52 mg (45%) を無色固形物として得た。水/エタノール (9 : 1) から結晶化して、結晶質固形物を得た。融点 258°C (分解)。

【0088】

【数 2 8】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO): δ 2.45 (m, 1H, H2'), 3.31 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H4a"), 3.36-3.50 (m, 2H, H5a', H5b'), 3.60 (dd, $J = 10.2$ Hz, 2.7 Hz, 1H, H2a"), 3.1 (d, $J = 11.1$ Hz, H4b"), 4.03 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H2b"), 4.36 (m, 1H, H3'), 4.95 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, OH), 5.70 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, OH), 6.06 (s, 1H, H1'), 6.55 (br, 2H, NH_2), 7.90 (s, 1H, H8), 10.68 (s, 1H, NH); MS m/z 310 (MH^+).

【0089】

実施例 3 2

(1 S、3 R、4 R、8 S) - 8 - ヒドロキシ - 1 - (4, 4' - ジメトキシトリチルオキシメチル) - 3 - (N^4 - アセチルシトシン-イル) - 2, 6 - ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (35) の製造

無水ピリジン (7 mL) 中の (1 S、3 R、4 R、8 S) - 8 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 3 - (N^4 - アセチルシトシン-イル) - 2, 6 - ジオ

キサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (200 mg、0.64 ミリモル)、および 4, 4'-ジメトキシトリチルクロリド (548 mg、0.61 ミリモル) の溶液を、室温で一晩置き、酢酸エチルで希釈し、ブラインおよび 10% NaHCO₃ で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。クロロホルム中 10% エタノールを使用してシリカでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 342 mg (87%) を無色泡状物として得た。

【0090】

同様の方法によって、(1S, 3R, 4R, 8S) - 8-ヒドロキシ-1-(4, 4'-ジメトキシトリチルオキシメチル) - 3-(N⁴-ベンゾイルシトシン-1-イル) - 2, 6-ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (36)、および (1S, 3R, 4R, 8S) - 8-ヒドロキシ-1-(4, 4'-ジメトキシトリチルオキシメチル) - 3-(チミン-イル) - 2, 6-ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (34) を製造した。

【0091】

実施例 33

(1S, 3R, 4R, 8S) - 8-ヒドロキシ-1-(4, 4'-ジメトキシトリチルオキシメチル) - 3-(N⁴-アセチルシトシン-イル) - 2, 6-ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン 8-O-(2-シアノエチル-N, N-ジイソプロピルホスホラミジン (38) の製造

アルゴン雰囲気中 0℃における無水ジクロロメタン (6 mL) 中の、(1S, 3R, 4R, 8S) - 8-ヒドロキシ-1-(4, 4'-ジメトキシトリチルオキシメチル) - 3-(N⁴-アセチルシトシン-イル) - 2, 6-ジオキサビシクロ [3, 2, 1] オクタン (320 mg、0.52 ミリモル)、およびジイソプロピルエチルアミン (0.36 mL、2.08 ミリモル) の攪拌した溶液に、2-シアノエチル-N, N-ジイソプロピルクロロホスホラミジン (0.23 mL、1.04 ミリモル) を滴下した。得られる溶液を周囲温度において 4 時間攪拌し、水で冷却し、酢酸エチルで希釈し、冷却した 10% NaHCO₃ で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、室温において濃縮した。塩化メチレン中 5% トリエチルアミンおよび 5% アセトンを使用して、シリカでクロマトグラフィーにか

けて、標記化合物 376 mg (89%) を無色泡状物として得た。

【0092】

同様にして、(1S、3R、4R、8S) - 8-ヒドロキシ-1-(4, 4'-ジメトキシトリチルオキシメチル) - 3-(N'-ベンゾイルシトシン-1-イル) - 2, 6-ジオキサビシクロ[3, 2, 1]オクタン 8-O-(2-シアノエチル-N, N-ジイソプロピルホスホラミジン (39)、および(1S、3R、4R、8S) - 8-ヒドロキシ-1-(4, 4'-ジメトキシトリチルオキシメチル) - 3-(チミン-1-イル) - 2, 6-ジオキサビシクロ[3, 2, 1]オクタン 8-O-(2-シアノエチル-N, N-ジイソプロピルホスホラミジン (37) を製造した。

【0093】

実施例 34

2, 4-ビシクロヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチドの製造

この実施例は、2'-C、4'-C 架橋ビシクロヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチドの合成における、ビシクロヌクレオチドホスホラミジン 37~39 の使用を例示する。この実施例におけるオリゴヌクレオチドは、ホスホラミジン法を使用して合成した。高濃度の溶液および長いカップリング時間を使用した以外は一般的な方法 (Perkin-Elmer からの ABI 394 Synthesizer, 1994 のプロトコル) によって、改質オリゴヌクレオチドを合成した。改質ホスホラミジンの溶液は、0.13 M であり、非改質ホスホラミジンの溶液 (0.1 M) より 30% 高い濃度である。改質ホスホラミジンに関しては 10 分間のカップリング時間が使用され、改質ホスホラミジンの次の非改質ホスホラミジンに関しては 5 分であった。改質ホスホラミジンのカップリング収率は、非改質ホスホラミジンと同等である (98~99%)。改質 ODN を、逆相 HPLC によって精製し、質量分析法によって特性決定した。

【0094】

下記合成配列を例として示す。

【0095】

【化 12】

5'-d(ATCTCTCCGCTTCCTTTC)-3'
 5'-d(ATCTCTCCGCTTCCTTTC)-3'
 5'-d(ATCTCTCCGCTTCCTTTC)-3'
 5'-d(ATCTCTCCGCTTCCTTTC)-3'
 5'-d(ATCTCTCCGCTTCCTTTC)-3'
 5'-d(CTTCCTGTCTGATGGCTTC)-3'
 5'-d(CTTCCTGTCTGATGGCTTC)-3'
 5'-d(CTTCCTGTCTGATGGCTTC)-3'
 5'-d(CTTCCTGTCTGATGGCTTC)-3'
 5'-d(CTTCCTGTCTGATGGCTTC)-3'
 5'-d(CTTCCTGTCTGATGGCTTC)-3'

A、C、G、およびTは、非改質デオキシリボヌクレオシド

Tは、2'，4' -C-架橋チミジン

Cは、2'，4' -C-架橋デオキシシチジン

【0096】

実施例35

2' -C，4' -C-架橋ビスクロヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチドのハイブリッド形成特性

改質オリゴヌクレオチドの相補的DNAおよびRNAへのハイブリダイゼーションを、熱力学的溶融測定によって試験した (Wangら、Nucleosides Nucleotides 1997, 16, 445)。表1から分かるように、改質はRNAへのハイブリダイゼーションを有意に増加させる。二環式チミジンTを含有する配列に関しては、T_m値の増加は、改質につき2.2～3.3度である。二環式シチジンCを含有する配列も、非改質オリゴヌクレオチドより高いT_m値を有し、配列4に関しては改質につき2.4°高く、配列5に関しては改質につき1.9°高い。不適合ヌクレオシド (配列の中間のGがTで置き換わっている) を有する配列12は、配列10より11度低いT_m値を有し、これは配列特異性を示している。全てのTおよびCが、TおよびCで置き換わっている配列に関しては、T_m値 (>90°) がさらに増加して、測定システム

において正確な数値が得られなかった。

【0097】

【表1】

表 1. 2'-C, 4'-C架橋ピシクロヌクレオシドを含有する
オリゴヌクレオチドのハイブリッド形成データ

配 列	T _m °C RNA	Δ T _m °C/修飾
1. 5'-d(ATCTCTCCGCTTCCTTTC)-3'	64.4	
2. 5'-d(ATCTCTCCGCTTCCTTTC)-3'	78.1	+2.8
3. 5'-d(ATCTCTCCGCTTCCTTTC)-3'	~82	+2.2
4. 5'-d(ATCTCTCCGCTTCCTTTC)-3'	71.7	+2.4
5. 5'-d(ATCTCTCCGCTTCCTTTC)-3'	77.5	+1.9
6. 5'-d(ATCTCTCCGCTTCCTTTC)-3'	>90	
7. 5'-d(CTTCCTGTCTGATGGCTTC)-3'	63.0	
8. 5'-d(CTTCCTGTCTGATGGCTTC)-3'	69.5	+3.3
9. 5'-d(CTTCCTGTCTGATGGCTTC)-3'	76.2	+3.3
10. 5'-d(CTTCCTGTCTGATGGCTTC)-3'	81.4	+2.3
11. 5'-d(CTTCCTGTCTGATGGCTTC)-3'	>90	
12. 5'-d(CTTCCTGTCTTATGGCTTC)-3'	70.3	

T=2', 4'-C-架橋チミジン。C=2', 4'-C-架橋シチジン。
T_m測定サンプルは、緩衝液(10mM リン酸ナトリウム、0.1mM EDTA、
および0.1M 塩化ナトリウム、pH7.0)中に修飾オリゴヌクレオチド2.0μM
および相補的DNAまたはRNA2.0μMを含有する。

【0098】

二環式糖成分を有する新規ヌクレオシドおよびオリゴヌクレオチドを製造する、特定の実施態様、開示の適用、および方法を記載した。しかし、本発明の範囲を逸脱せず、開示されている改質以外の多くの改質が可能であることが当業者に明らかである。従って、本発明は、請求の範囲における以外は限定されない。さらに、発明の詳細な説明および請求の範囲の両方の解釈において、全ての用語は

、開示の内容に一致する最も広い意味において理解すべきものとする。特に、「含んで成る」という用語は、限定されない要素、成分、またはステップを意味し、記載されている要素、成分、またはステップが、記載されていない他の要素、成分、またはステップと組み合わせて存在しうるか、あるいは使用しうると理解すべきものとする。

【手続補正書】

【提出日】平成12年11月28日(2000.11.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

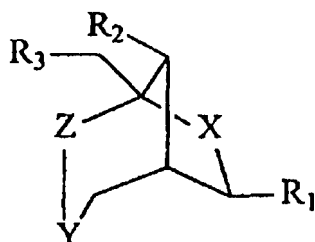
【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式：

【化1】



〔式中：

X、Y、およびZは、独立に、O、S、CH₂、NR、C=O、C=CH₂から成る群から選択されるか、あるいは存在せず、Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシルから成る群から選択され；

R₁は、アデニン、シトシン、グアニン、ヒポキサンチン、ウラシル、チミン、複素環から成る群から選択され；

R₂、R₃は、独立に、H、OH、DMTO、TBDMSO、BnO、THPO、AcO、BzO、OP(NiPr₂)O(CH₂)₂CN、OPO₃H、ジホスフェート、トリホスフェートから成る群から選択され；R₂およびR₃が一緒になって、PhCHO₂、TIPDSO₂、またはDTBSO₂を形成することができる]

で示される化合物。

【請求項2】 Xが酸素であり、YがO、S、NH、またはメチレンであり

、Zがメチレンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 請求項1に記載の少なくとも1種類のモノマーを含んで成るオリゴヌクレオチド。

【請求項4】 請求項2に記載の少なくとも1種類のモノマーを含んで成るオリゴヌクレオチド。

【請求項5】 請求項1に記載の化合物を含む医薬組成物であって、抗ウイルス組成物である医薬組成物。

【請求項6】 抗ウイルス組成物がHIVウイルス及びHBVウイルスからなる群から選択されるウイルスに対する活性を有する請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】 抗ウイルス組成物がHIVウイルスに対する活性を有する請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項8】 抗ウイルス組成物がHIVウイルスに対する活性を有する請求項5に記載の医薬組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US99/11442												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) : A01N 43/04; C07G 3/00; C07H 1/00, 19/00, 19/04, 19/20 US CL : Please See Extra Sheet. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/42, 43, 44, 45, 46, 49, 50, 51, 52; 536/1.11, 4.1, 22.1, 26.1, 26.11, 26.12, 26.13 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) APS, APS structure search, STN Registry, CAPLUS														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT														
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A,P	WANG et al. Conformationally locked nucleosides. Synthesis and hybridization properties of oligodeoxynucleotides containing 2', 4'-C-bridged 2'-deoxynucleosides. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 19 April 1999, Vol. 9, No. 8, pages 1147-1150.	1-4												
A	RUCK et al. Bicyclo[2.2.1]heptan-1-ylcarbene can ring expand. Tetrahedron Letters. July 1988, Vol. 39, pages 4433-4436.	1-4												
A,E	WANG et al. Conformationally locked nucleosides. Synthesis and stereochemical assignments of 2'-C,4'-Cb-bridged bicyclonucleosides. June 1999, Vol. 55, No. 25, pages 7707-7724.	1-4												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.														
<table border="0"> <tr> <td>* Special categories of cited documents</td> <td>* J* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>* A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>* X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>* E* earlier document published on or after the international filing date</td> <td>* Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>* I* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>* G* document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>* O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> </tr> <tr> <td>* P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents	* J* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	* A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	* X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	* E* earlier document published on or after the international filing date	* Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	* I* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	* G* document member of the same patent family	* O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		* P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
* Special categories of cited documents	* J* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention													
* A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	* X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone													
* E* earlier document published on or after the international filing date	* Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art													
* I* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	* G* document member of the same patent family													
* O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means														
* P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
Date of the actual completion of the international search 13 AUGUST 1999		Date of mailing of the international search report 31 AUG 1999												
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized Officer <i>D. Lawrence Lee</i> EINAR STOLE Telephone No. (703) 308-0196												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US99/1442

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:
US CL :

514/42, 43, 44, 45, 46, 49, 50, 51, 52; 536/1.11, 4.1, 22.1, 26.1, 26.11, 26.12, 26.13

フロントページの続き(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 H 21/00

C 0 7 H 21/00

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW